

(19) 日本国特許庁(JP)

(12) 公表特許公報(A)

(11) 特許出願公表番号

特表2005-526757

(P2005-526757A)

(43) 公表日 平成17年9月8日(2005.9.8)

(51) Int.Cl.<sup>7</sup>

A61K 9/44

F1

A61K 9/44

テーマコード (参考)

4C076

審査請求 未請求 予備審査請求 未請求 (全 28 頁)

(21) 出願番号	特願2003-574172 (P2003-574172)	(71) 出願人	500322826
(86) (22) 出願日	平成15年3月12日 (2003.3.12)		ヤゴテック アーゲー
(85) 翻訳文提出日	平成16年11月12日 (2004.11.12)		スイス国 ミュッテンツ ツエーハー 4
(86) 国際出願番号	PCT/EP2003/002536		132, エプティンガーストラーセ 51
(87) 国際公開番号	W02003/075897	(74) 代理人	100102978
(87) 国際公開日	平成15年9月18日 (2003.9.18)		弁理士 清水 初志
(31) 優先権主張番号	M12002A000514	(74) 代理人	100128048
(32) 優先日	平成14年3月12日 (2002.3.12)		弁理士 新見 浩一
(33) 優先権主張国	イタリア (IT)	(72) 発明者	マギー ローレッタ
			イタリア国 パビア 3 ビア フォルペ
			ルティ
		(72) 発明者	コンテ ウバルド
			イタリア国 プスト アルシジオ 6 ビ
			ア トレビグリオ

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 活性成分の放出を制御する治療システム

## (57) 【要約】

異なる、予めプログラム可能な方法で一つまたはそれ以上の活性物質を放出するようにデザインされたシステムを開示する。システムは、三層の錠剤によって構成され、その二層（外側の層）は、1つ又は複数の活性成分を含むが、第三層（中心層）は、活性物質を含まないポリマー障壁で構成され、適当な侵食またはゲル化特徴を有する。錠剤は、水または水溶性液体に不溶性のポリマー材料の被膜で完全にコーティングされ、その上に正確に計算された幾何学形状および大きさの領域を定める一つまたはそれ以上の切開部が、適当な力および強度のレーザー光線を用いることによって作製されている。1つ又は複数の切開部内部の被膜を除去することによって、予め決定された量および時間で水溶性液体に1つ又は複数の活性成分を放出することができる。上記の薬学的剤形を産生するための方法

## 【特許請求の範囲】

## 【請求項1】

予めプログラムされた通路による一つまたはそれ以上の活性成分の制御された放出のための治療システムであって、その二つの外部層が活性成分を含むが、中間層は水性手段において侵食可能またはゲル化可能なポリマー障壁で構成される三層の錠剤で構成される核を含み、該錠剤が水溶液に不溶性のポリマー材料の被膜によって完全にコーティングされ、その上に、得ることが望ましい放出時間の関数として幾何学形状と既定の寸法の領域を定める一つまたはそれ以上の切開部がレーザーによって作製され、該放出が、治療システムが水性液体と接触すると離れる切開部によって定められた被膜コーティングの表面の下に存在する核の領域から起こるという事実を特徴とする、治療システム。

10

## 【請求項2】

コーティング被膜が錠剤の第一層（核）に対応して切開される、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項3】

被膜コーティングが第一層と第三層の双方に対応して切開される、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項4】

第一層と第三層がいずれも同じ活性成分を含む、請求項2記載の治療システム。

## 【請求項5】

第一層と第三層が異なる活性成分を含む、請求項2記載の治療システム。

20

## 【請求項6】

第一層と第三層が異なる活性成分を含む、請求項3記載の治療システム。

## 【請求項7】

第一層と第三層が活性成分の放出を制御するために同一の組成を有する、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項8】

第一層と第三層が活性成分の放出を制御するために異なる組成を有する、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項9】

不溶性のコーティング被膜上の切開部によって定められる領域が、コーティングの総面積の2～50%を含む寸法を有する、請求項1記載の治療システム。

30

## 【請求項10】

不溶性のコーティング被膜上の切開部によって定められる面積がコーティングの総面積の5～30%を含む寸法を有する、請求項9記載の治療システム。

## 【請求項11】

第一層が活性成分の放出を制御することができる一つまたはそれ以上のポリマーを含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項12】

ポリマーが層の重量の1%～90%を占める、請求項11記載の治療システム。

## 【請求項13】

ポリマーが層の重量の5%～60%を占める、請求項12記載の治療システム。

40

## 【請求項14】

第一の層が活性成分の放出を加速することができる賦形剤を含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項15】

賦形剤が崩壊剤または発泡剤混合物である、請求項14記載の治療システム。

## 【請求項16】

第三層が活性成分の放出を調節することができる一つまたはそれ以上のポリマーを含む、請求項1記載の治療システム。

## 【請求項17】

50

ポリマーが層の重量の1%～90%を占める、請求項16記載の治療システム。

【請求項18】

ポリマーが層の重量の5%～60%を占める、請求項17記載の治療システム。

【請求項19】

第三層が活性成分の放出を加速することができる賦形剤を含む、請求項1記載の治療システム。

【請求項20】

賦形剤が凝集防止剤または発泡性混合物である、請求項19記載の治療システム。

【請求項21】

第二層が主に侵食可能なポリマーおよび主にゲル化可能なポリマーから選択される一つまたはそれ以上のポリマーを含む、請求項1記載の治療システム。 10

【請求項22】

ポリマーが層の重量の5%～90%を占める、請求項21記載の治療システム。

【請求項23】

ポリマーが層の重量の30%～90%を占める、請求項22記載の治療システム。

【請求項24】

三層のそれぞれが、0.5～5 mmを含む厚さを有する、請求項1記載の治療システム。

【請求項25】

不溶性のポリマーコーティング被膜の上に、第二の胃抵抗性で腸溶性のポリマーコーティング被膜が適用される、請求項1記載の治療システム。 20

【請求項26】

コーティング被膜上の切開がレーザー光線を用いることによって行われるという事実を特徴とする、請求項1記載の治療システムの調製方法。

【請求項27】

コーティング被膜上の切開が、出力20 Wを有するCO<sub>2</sub>源レーザー装置によって行われる、請求項26記載の方法。

【発明の詳細な説明】

【背景技術】

【0001】

技術の現状 30

過去10年間に、活性が所望の場所および時期に得られるように、マトリクスおよび/または活性成分を含む他の系からの活性物質の放出を最適にするために、研究を取り巻く重要性は大きい。この問題は、多くの適応分野があるが、とりわけヒトおよび動物の使用の双方に関する薬学的分野に特に関連する。これは農業分野において、例えば肥料、除草剤、または選択的殺虫剤の使用にも関連する。

【0002】

上記の分野において、活性物質を含むマトリクスまたはシステムを発見する環境要因とは無関係に、制御された速度での活性物質の放出を確実に得ようとして膨大な研究開発が行われている。

【0003】

40

生物医学の分野では、インビボで同一または類似の挙動を得ることを目的として、それらの中に含まれる活性物質を一定速度でそしてインビトロで予め決定可能な期間放出することができる投与剤形または治療システムの研究開発において著しい進歩が認められている。

【0004】

本目的は、活性物質の既定の血漿濃度に達することができ、これを一定期間維持することができるシステムを得ることである；そのようなシステムは、「ゼロ次数」として定義される放出速度論を有するシステムであると分類される。

【0005】

この分野における研究では、ヒトでの治療に向けての全ての投与経路が調べられている 50

が、最も活性がある分野は確かに、経口投与システムの分野である；これは、数および経済的な意味においても、世界的な市場において経口投与のための投与剤形が重要であるためであり、同様に経口投与が患者において用いられることが多いこと、および錠剤またはより洗練された複雑な治療系のような固体薬学的剤形に含まれる場合、しかし固相状態に含まれる場合にも、活性成分によって示される安定性に関する疑いのない長所のためでもある。

#### 【0006】

経口投与のための革新的な複雑な薬学的剤形の中でも、通常OROSシステムとして示される浸透圧ポンプとして定義される治療システムを引用することができる（米国特許第4,160,020号）；これは実際に一定期間に一定速度で薬物を放出することができるシステムを指す。

10

#### 【0007】

あまり複雑でなく、より扱いやすく、製造が経済的であるシステムの研究によって、米国特許第5,422,123号および第5,738,874号において主張されるシステムのように、特定の幾何学を有するマトリクスに基づく系が調製され、商業化されている。活性成分を一定速度で放出するようにデザインされる他の治療システムは、Prescott及びNimmolによる「Novel Drug Delivery」（ジョンウィリー、ニューヨーク、1989）、「Controlled Release of drugs: Polymers and Aggregate Systems」、M. Rosoff編（VCH出版、ニューヨーク、1989）、および「Controlled release dosage form design」、Cherng-ju Kim編（テクノミック、ランカスター、2000）に記述されている。

20

#### 【0008】

特に、症例の大多数が高齢者を含む慢性疾患の治療において、上記の薬学的剤形および態様は、多くの場合において、投与スキームを劇的に単純にして1日1回に減少することができ、処方された治療の患者の遵守（コンプライアンス）がさらに大きくなるという疑う余地のない長所を有する。

#### 【0009】

一定量を放出する薬学的剤形の投与は、活性成分が、血漿レベルが得られて、正確な「範囲」で定義される一定時間維持される場合に、有効な治療効果を有すれば特に重要である；その値より低ければ薬物は不活性であるが、より高い値は、症状および副作用および／または毒性減少が認められ、場合によっては極めて危険となりうる。

30

#### 【0010】

しかし、薬物の一定の血漿レベルを得て維持することが必ずしもあらゆる疾患にとって必要かつ適当ではないことに注意しなければならない、実際に特定の疾患および時間生物学的リズムに結合した疾患の発現を有するいくつかの症状では、薬学的剤形は、上記のように概日リズムに結合した疼痛または病理的症候発現を悪化させないために連続的な衝撃量の活性成分を放出できることが都合がよい。

#### 【0011】

実際に、心血管、呼吸器、腎および肝臓系の多くの機能は1日の中で重要な変動を示すことは、研究によって強調されている；インスリン、コルチゾル、アドレナリン、アルドステロン、アンジオテンシンのような多くのホルモン、ならびにグルコース、血漿タンパク質および酵素のような他の物質の血漿濃度も同様に概日リズムに従う。

40

#### 【0012】

さらに、いくつかの疾患の症状および発作は、1日を通して偶然に発現されるわけではない。例えば、喘息の発作は夜間ではより頻繁であり、心筋梗塞は朝の遅い時間により高い確率で発現し、狭心症発作は、朝の早い時間により頻繁に起こり、急性関節炎発作は、パーキンソン病に典型的な振せんおよび精神障害の症状と同様、早朝により高い発生率で確認されている。

#### 【0013】

そのような症状のために、活性成分または異なる活性成分をパルス状に放出することができる、すなわちプログラム可能な間隔で一定時間、異なる薬物の用量を放出することが

50

できる薬学的剤形または治療システムを利用できるようになることが必要であることは明らかであるように思われる。

#### 【0014】

パルス状放出システムの例は、欧州特許第0274734号に報告されており、ここでは、二層が不浸透性のポリマー材料および水に不溶性であるかアルカリ環境で溶解性であるポリマーで構成される被覆容器でコーティングされる三層の錠剤が記述されている。特許の記述および特許に添付された実施例において、この特許は、第一層と第三層が活性成分を含み、そのあいだの中間層がゲル化可能なポリマー材料で構成される三層の錠剤の調製を報告している。第二層と第三層をコーティングする鞘によって、薬物の第一の用量を直ちに放出することができるが、第二の部分は、約30分の間隔の後放出されることがシステムの特徴である。

10

#### 【0015】

しかし、上記で引用した特許に記述されたシステムは、コーティングの適用が手動で行われ、それぞれの錠剤が特に長い技法を通して部分的コーティング技法を個別に受け、容易に標準化することができず、工業規模に移すこともできないことから、利用が劇的に制限されている。

#### 【0016】

工業的実現可能性に対する類似の制限は、欧州特許出願第0788790号に記述の他の態様においても存在し、ここでは、部分的外部コーティングを有する核が開示され、該核は、上の層が活性物質の用量を含み、中間層が遅延障壁の機能を有するポリマー材料で構成され、下の層が活性物質の残りの量を含む三層である。外部コーティングは、複雑な技法による圧縮によって適用されるポリマー材料で構成され、容易に工業的に応用できない。システムのさらなる改善は、欧州特許出願第0788790号に記述され、米国特許第5,487,901号および第5,650,169号において報告され、ここでは、その一部が摩耗工程によって消失する不浸透性のポリマー材料の被膜によって完全にコーティングされた三層の錠剤を記述している；コーティングの摩耗により、活性成分を含む層の一部も摩耗および消失して、このように治療に必要な最小限のおそらく劣った活性物質または活性物質の喪失を生じた。

20

#### 【発明の開示】

#### 【0017】

##### 発明の概要

水溶性液体に不溶性の被膜によって完全にコーティングされ、その上に既定の形状および大きさの一つまたはそれ以上の表面の範囲を定める切開部がレーザー光線によって作製され、治療システムが水溶性液体に接触すると錠剤の対応する表面を放出する、三層の錠剤からなる新規プログラム可能な治療システムを見出した。本発明に係るシステムによって、最初の用量の放出後、同じまたは異なる活性成分の第二の用量の放出の潜時を、15分から6～10時間の範囲の正確な間隔でプログラムすることができる。

30

#### 【0018】

上記の治療システムの調製物に関する技法は、パルス状に放出される薬学的製剤の規則正しい標準化された調製物を可能にするために、広く強化された製造技術、特にレーザー技術を利用するという事実は、特に重要である。

40

#### 【0019】

##### 発明の詳細な説明

本発明は、水溶性液体に不溶性の被膜によって完全にコーティングされた、少なくとも三つの完全に重なりあう層を含む錠剤または核を含む放出システムに関する。錠剤（核）を構成するこれらの層の中で：

第一層は、迅速にまたは徐々に放出されるように製剤化された一つまたはそれ以上の活性物質を含む；

第二層、障壁層は、第三層に含まれる活性物質の放出に対して「障壁」となるように製剤化される。そのような障壁層は、基本的に、第一層と第三層の放出を無関係にする役割を有する。さらに、障壁層は、溶解手段（水溶性および／または異なるpH値を特徴とする）

50

と徐々に相互作用する（インビトロ試験によってプログラム可能な時間間隔で）ことができ、したがって、該溶解手段が第一の層のコーティングにおける開口部を通して浸透するまで、第三層が既定の期間、溶解手段に接触しないようにする；

第三層は、水溶性液体と直接接触した場合、および第三層を第一層と分離する障壁層の侵食後に、急速または徐々に放出されるように製剤化された、第一層に含まれる物質と同一または異なる一つまたはそれ以上の活性物質を含む。

#### 【0020】

好ましい態様において、錠剤は図1において略図で報告された通り、すなわち丸い形状である。

#### 【0021】

活性物質を含む第一層と第三層は、同一または異なる組成および厚みとなりうる。二つの層の厚みは、活性物質およびそこに含まれる他の成分に応じて変化する。

#### 【0022】

本発明の上記の錠剤は、浅い鉢での被膜形成技法によって、またはもう一つの工業的に応用可能な技法によって、活性成分の放出を妨害する適当なコーティングによって完全および均一にコーティングされる。好ましくは、そのようなコーティング被膜は、pHの範囲が1.2~9の水溶液に対して不溶性および不浸透性である。

#### 【0023】

本発明のシステムの基本的な特徴は、コーティングの特徴および厚みに応じて決定された一定時間適用される適当な力および強度のレーザー光線によって、不溶性の被膜コーティングが食刻されるという事実である。レーザー光線は、極めて正確に予め決定された幾何学形状と領域の表面を定める一つまたはそれ以上の切開部を、コーティングに形成する。そのような切開部は、その下に存在する錠剤に影響を及ぼすことなく不溶性コーティングのみが食刻されるように、正確に作製することが可能である。新しい放出システムと水または生体液との接触によって、切開部を通して液体の浸潤が決定され、したがって、核のマトリクスシステムの構成成分の侵食または遅いゲル化が始まり、その結果切開部周囲の被膜の一部が隆起する。切開部によって定められた不溶性コーティングの部分は裂けて、露出せずに残っている核の表面を通して、溶解手段と活性成分を含む核との相互作用を可能にする。さらに、コーティングは、使用の瞬間まで無傷のままであり、インビボに限り部分的に除去されることから、錠剤に含まれる活性成分を湿度および酸化から保護して、このように安定性を増加して、錠剤に最適な機械的抵抗性を付与する。

#### 【0024】

いずれにせよ、溶解手段と活性成分の放出の相互作用は、露出した領域に依存する速度でコーティングに作製された穴によってのみ起こりえて、したがって正確に予め決定することができる。本発明に係る治療的放出システムは極めて柔軟性が高く、ほとんどの異なる用量の需要を満たすことができる様々な代用法に従って活性成分のパルス状の放出を可能にする。

#### 【0025】

切開部は、コーティングの総面積の2%~50%の範囲、好ましくは5%~30%の範囲の寸法を有するコーティング領域を定めることができる。

#### 【0026】

本発明の第一の態様に従って、コーティングにおける切開部は、第一の層に対応して認められる錠剤の表面に作製される。

#### 【0027】

システムを用いる場合、核と溶解手段の相互作用、およびしたがって第一の層に含まれる活性成分の放出は、コーティングを欠損する表面を通してのみ起こりうる。水または生体液と接触すると、露出した領域に応じた速度で、したがって穴が円形である場合には、穴の直径に応じた速度で、薬物の第一の用量がコーティングに作製された穴を通して放出され始める。第一の用量のプログラムされた放出が終了すると、障壁そのものが溶解手段によって侵食または分解されていない限り、障壁層の存在によって薬物の第二の用量の放

10

20

30

40

50

出が妨害される。したがって、障壁の特徴、および特にその侵食または分解に必要な時間が、薬物の第一の用量と第二の用量の放出までの間隔を左右する。活性成分が第一および第三層において同じであれば、正確にプログラム可能である第一の輸送と第二の輸送までの間隔で、単一の薬剤のパルス状の放出を有するであろう。

#### 【0028】

上記の態様を図2に略図で示し、これは水溶性液体、したがって該迅速に放出可能な層に含まれる活性成分との接触のために直ちに利用できるが、錠剤の残りの部分（第二層の障壁および第三層に対応する）は全て、均一で規則正しくコーティングされている、第一の層に対応するコーティングにおける切開部に対応する表面の部分の有する錠剤または核を示す。

10

#### 【0029】

本発明のさらなる態様に従って、第一および第三の層において異なる活性成分を有することが可能であり、可溶性のコーティング層の切開部は、錠剤（核）の第一の層に一致した場合に作製される。そのようなシステムによって、既定の間隔で、および二つの異なる活性成分を含み、異なりうる第一の層と第三の層の組成によって調節することができる放出経路で、異なる二つの薬剤の投与が可能である。

#### 【0030】

本発明のさらなる態様に従って、第一の層と第三の層に異なる活性成分を有すること、および第一の層と第三の層と一致して不溶性のコーティング被膜をレーザーによって切断することが可能である。そのような場合、層の組成の関数としておよびレーザー切開によってコーティングに作製された開口部の形状および寸法の関数として調節することができる異なる放出速度論で、異なる二つの活性成分を同時に投与することが可能である（図3を参照されたい）。

20

#### 【0031】

一つまたはそれ以上の切開部を有する被膜を形成した錠剤に関する本発明のさらなる態様に従って、第二の胃抵抗性および腸溶性ポリマーコーティングが適用される。これによって、胃の環境では、錠剤に含まれる活性物質が放出されず、システムは腸溶コーティングが可溶化を受ける腸のレベルに限って活性化するため、放出をさらに制御することができる。含まれる活性成分の放出は、そのような溶解後に限って始まり、不浸透性のポリマー材料のコーティングに作製された穴を通してのみ起こるであろう。

30

#### 【0032】

錠剤のこの形状によって、活性成分を腸のレベルに限って放出することができ、これを用いて、結腸または直腸レベルで放出するため、腸管の遠位部分までの薬物の放出を得ることができる。

#### 【0033】

このように本発明に係る放出システムの核を構成する組成物を、略図によって説明することができる。

#### 【0034】

##### 第一層

活性物質の急速な放出が望ましい場合、第一層の組成物は、上記の層の分解に好都合となりうるポリマー物質を含み、このように溶解を促進して、そこに含まれる活性成分の急速な放出を促進する。例えば、このポリマー物質は、一般的に、クロスリンクしたポリビニルピロリドン、アミドグリコシレートナトリウム、カルボキシメチルセルロース、その塩および誘導体、クロスリンクしたカルボキシメチルセルロースナトリウム、ポリオキシエチレン、カルボキシメチルアミド、ヒドロキシプロピルセルロース、ならびに低分子量および中等度の分子量のヒドロキシプロピルメチルセルロース、メタクリレートカリウム-ジビニルベンゼンコポリマー、ポリビニルアルコール、グルカン、スケログルカン、マンナン、デンプン、デンプン誘導体、微結晶セルロース、およびセルロース誘導体、 $\beta$ -シクロデキストリンおよびデキストリン誘導体からなる群より選択されうる。ヒドロキシプロピルメチルセルロースに関する限り、分子量が異なる（1000～4000000）、置換の程度

40

50

が異なる様々なタイプを用いることができる。これらのタイプのヒドロキシプロピルメチルセルロースは、異なる特徴を有し、ポリマー鎖における置換の程度(D.S.)の関数として主に侵食可能またはゲル化可能であってもよい。

#### 【0035】

同様に、ポリオキシエチレンが関する限り、異なる分子量(1000~4000000)および異なる特性を有する様々なタイプを用いることができる：それらは、ポリマー鎖の分子量の関数として主に侵食可能または主にゲル化可能となりうる。

#### 【0036】

ポリマー物質は層の重量の1%~90%、好ましくは5%~60%を構成する。

#### 【0037】

さらに、錠剤、または特定の場合において水溶性液体もしくは胃液と接触すると層の迅速な分解を生じることができる、いわゆる発泡性混合物を用いることができる。

#### 【0038】

これらの発泡性混合物は、「発泡性」の外観および圧縮された物質の迅速な崩壊を決定することができる、クエン酸、酒石酸、フマル酸のような酸、ならびにナトリウムおよび他のアルカリまたはアルカリ土類金属の炭酸塩および重炭酸塩、グリココール、炭酸ナトリウムおよび他の薬学的に許容される塩からなる混合物を含んでもよい。

#### 【0039】

希釈剤、緩衝剤、結合剤、吸着剤等のような薬学的分野において通常用いられる物質を含む群から選択される他の補助物質も同様に用いることができ、特にデンプン、予めゲル化したデンプン、磷酸カルシウム、マンニトール、乳糖、蔗糖、グルコース、キシリトール、ソルビトール、微結晶セルロース、ならびにゼラチン、ポリビニルピロリドン、メチルセルロース、デンプンインジケータ、エチルセルロース、アラビアゴム、およびトラガカントゴムなどの結合剤を用いることができる。

#### 【0040】

さらに、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸カルシウム、フマル酸ナトリウム、ステアリン酸、タルク、コロイドシリカ、モノステアリン酸グリセリン、分子量200~20000のポリエチレングリコール、硬化ヒマシ油、ロウおよび一、二、および三置換グリセリドのような、薬学的技術において通常用いられる他の賦形剤を、補助剤として用いることができる。

#### 【0041】

代わりに第一の層に含まれる活性成分の遅い放出が望ましい場合、水和および崩壊を遅らせることができる、および/または該層の遅い侵食に好都合となりうる、この層に含まれる活性物質の第一の用量の溶解および放出をそのように遅らせる賦形剤を用いることができる。本出願に添付した実施例において、該層の特徴はよりよく強調されるであろう。

#### 【0042】

第一の層の厚みは0.5~5.0 mmの範囲である。

#### 【0043】

層(障壁)

記述したシステムの形状の場合、第三層に含まれる活性成分の放出に必要な時間を決定することができる「障壁」層の製剤は、好ましくは補助剤および可塑剤物質とポリマー物質を含む。

ポリマー物質は、例えば、分子量1000~4000000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量2000~2000000のヒドロキシプロピルメチルセルロース、分子量1000~4000のポリオキシエチレン(PEO)、カルボキシビニルポリマー、分子量10000~100000のポリビニルアルコール、ポリアミド、ポリアンヒドリド、ポリビニルピロリドン、ポリヒドロキシカルカン、マンナン、キサンタン、カラジナン、ガラクトマンナン、ポリ(メチルビニルエステル/無水マレイン酸)、カルボキシビニルポリマー、エチルセルロース、メチルセルロース、セルロース誘導

10

20

30

40

50



体全般、アルギン酸およびその塩および誘導体、デンプン、デンプン誘導体、□-、□-、□-シクロデキストリン、ならびに上記のポリマーのコポリマーからなる群より選択することができる。

#### 【0045】

ポリマー物質は、上記の層の総重量に関して5~90%の割合、好ましくは30%~90%の割合で存在する。

#### 【0046】

補助物質は、例えばステアリン酸グリセリン、および半合成トリグリセリド誘導体、半合成グリセリド、硬化ヒマシ油、パルミトイルステアリン酸グリセリン、グリセリルビーネート (beenate)、セチルアルコール、ポリビニルピロリドン、エチルセルロース、メチルセルロース、カルボキシメチルセルロースナトリウム、および当業者に周知の他の天然または合成物質からなる群より選択することができる。例えば、ステアリン酸マグネシウム、ステアリン酸、タルク、安息香酸ナトリウム、ホウ酸、ポリエチレングリコールおよびコロイドシリカを用いる。

#### 【0047】

さらに、希釈剤、結合剤、潤滑剤、緩衝剤、結合防止剤、グライダント (glidant) および所望の特徴を該層に付与することができる他の物質を用いることができ、これらは下記に概要する実施例においてよりよく説明される。

#### 【0048】

同様に、混合物の圧縮性に好都合となりえて、および／または生産方法を最適にすることができる他の薬学的に許容される物質を用いることができる；そのような物質は、障壁層に必要な弾性を付与して、接着、粘着、および抵抗性特徴を改善する機能を有する。

#### 【0049】

先に報告されたポリマー材料に会合した補助物質は、障壁を「保持する」期間をよりよく明らかにすることができ、そのような間隔は必要とされる治療物質の必要性に応じて15分から6~10時間まで変化する。

#### 【0050】

先に報告し、本発明に添付される実施例においてよりよく強調される障壁層は、水および水溶性液体において主に侵食可能および／または溶解可能なポリマーで構成することができる。

#### 【0051】

しかし、治療物質の必要条件が、第一の用量の放出から既定の時間後に、薬物の第二の用量、または第三層に含まれる活性物質を徐々に段階的に放出しなければならないことを必要とする場合、障壁層は、好ましくは主にゲル化可能なポリマーで構成されるであろう。このように操作すると、薬物の第一の用量の迅速な放出を得ることが可能であり、既定の間隔の後に、インビトロで徐々にプログラム可能な速度で進行する第二の用量の放出は、薬物の有効な血漿レベルの維持を保証する。

#### 【0052】

同様に、本発明のシステムが図3に報告する形状を有する場合、障壁層は親水性でゲル化可能なポリマー材料で主に構成することができ、この場合の障壁は、異なる活性物質を含み、互いに非適合性となりうる第一の層と第三の層を分離する機能を有する。

#### 【0053】

第二層 (障壁) の厚みは、0.5~5.0 mmを含む。

#### 【0054】

#### 第三層

第三層を、第一層において用いられる製剤と同一または異なる製剤で構成することができる。さらに、第三層は、同一の活性成分を含みうる、または異なる活性成分を含みうる；この場合、システムは図2に報告される形状を有する。

#### 【0055】

または、第三層は、第一層に含まれるこれらとは異なる一つまたはそれ以上の活性成分

10

20

30

40

50

を含むことができ、システムは図3に報告された形状となる。この場合、第三層の活性成分は、第一層に含まれる活性成分と同時に、層の組成そのものに依存する速度で放出される。

【0056】

第三層の厚みは0.5～5.0 mmを含む。

【0057】

コーティング

記述のシステムの基本的な特徴は、当技術分野で既知の技法に従って三層の錠剤が、活性成分の第一の用量の放出と第二の障壁層の溶解がいずれも、活性成分の第二の用量の放出前に起こるように少なくとも一定期間、水または水溶性液体に対して不浸透性であるポリマー材料の層（被膜）によって全て完全にコーティングされる（浅い鉢、流動床、または他の技法によって）という事実によって構成される。

【0058】

そのような被膜形成物質は、例えばエチルセルロース（異なる分子量の）、ならびにアクリル酸およびメタクリル酸ポリマーを用いることができる。

【0059】

本発明の態様に従って、上記のように不溶性のコーティングにおいて一つまたはそれ以上の切開部を有する被膜を有する三層の錠剤に、第二の胃抵抗性および腸溶性のポリマーコーティングを適用することができる。そのようなコーティングは、例えばアクリル酸およびメタクリル酸コポリマー、酢酸フタル酸セルロース、酢酸プロピオン酸セルロース、トリメリット酸セルロース、およびヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロースの他の天然、合成、または半合成セルロース誘導体、例えば酢酸コハク酸ヒドロキシプロピルメチルセルロースで構成されうる。

【0060】

三層の錠剤の被膜形成操作において、クエン酸トリエチル、フタル酸ジエチル、フタル酸ブチル、セバシン酸ジエチル、分子量300～50000の範囲のポリオキシエチレングリコールのような着色剤、不透明化剤、および可塑剤物質のような補助剤を用いることができる。

【0061】

コーティング被膜の厚みは、5～1000  $\mu\text{m}$ の範囲であってもよいが、好ましくは20～500  $\mu\text{m}$ である。

【0062】

請求項に係るシステムは、不溶性のコーティング被膜が適切に計算された幾何学形状および寸法の領域を定める一つまたはそれ以上の切開部を有するという事実を特徴とする。

【0063】

コーティング被膜における切開は、先に述べたように、インビトロで溶解手段またはインビボで生体液が、第一の薬物を含む第一層のみに接触することができるように、システムの片面のみに行うことができる（図2に略図で示すように）。

【0064】

または、コーティング被膜における切開は、第一および第三層に含まれる活性成分と同時に溶解手段が接触することができるように、システムの両面について行うことができる（図3に略図で示すように）。

【0065】

コーティング被膜における切開操作を行うために、適当なエネルギーおよび強度のレーザー光線を用いる；これは、以下の実施例においてよりよく説明されるように、前記被膜の特徴および厚みに基づいて定義された間隔で適用される。好ましくは、コーティング被膜における切開は、出力20 WのCO<sub>2</sub>源レーザー装置を用いて行う。

【0066】

レーザー光線は、幾何学形状の領域の範囲を定め、単位時間あたり所望の薬物流に対する機能において、予め決定された寸法の正確な切開部をコーティング被膜に作製する。

## 【0067】

上記のように操作して、本発明の非制限的な説明として図2および図3に略図で報告したように、正確に定義された測定可能な表面の一つまたは二つの部分を例外として、全ての表面がコーティングされた被膜形成錠を得ることができる。このことは、錠剤の全ての表面が、コーティングを欠損する表面のみを例外として水性液に対して不浸透性であることを意味する。実際に、コーティング被膜における切開は、溶解液の核への浸透を可能にする。水性液または生体液との接触によって、システムが活性化され、システムに含まれる1つ又は複数の活性物質の放出が始まる。

## 【0068】

本発明のシステムにおいておそらく用いられる活性物質において、時間的リズムに従って、特に概日リズムに従って発現される疾患の発現に対してその治療および／または保護作用を行うことができる全ての活性物質を記載することができる；例えば、ジクロフェナクナトリウム、インドメタシン、イブプロフェン、ケトプロフェン、ジフルニサル、ピロキシカム、ナプロキセン、フルビプロフェン、トルメチンナトリウム、パラセタモールのような非ステロイド性抗炎症物質（NSAID）、抗炎症ステロイド、またはジアゼパム、ニトラゼパム、フルラゼパム、オキサゼパム、クロルジアゼボキシド、メダゼパム、ロラゼパムのような睡眠誘導物質およびトランキライザー、アムロジピン、カプトプリル、クロニジン、ジルチアゼム、エナラプリル、フェロジピン、カタンセリン、リシノプリル、メチルドーパ、ニフェジピン、ニトレンジピン、ニカルジピン、プラゾシン、ラミプリルのような高血圧症を制御するための活性成分、アルテノロール、メトロプロロール、ピンドロール、プロパノロール、チモロールのような $\beta$ 遮断剤、アミロリド、クロルタリドン、フルセミド、ヒドロクロロチアジド、インダパミド、スピロノラクトン（spironolactone）のような利尿剤、アマンチジン、プロモクリプチン、レボドパのような抗パーキンソン病薬、トリペレナミン、テルフェナジンのような抗ヒスタミン剤、ケトチオフェン、ネドクロミルのような抗喘息薬、抗生物質を、単独および化学療法剤と併用して用いることができる。

## 【0069】

本発明の錠剤は、現行の生産技術を用いて、したがって工業的レベルに直ちに規模を拡大できる製造方法によって、粉末および／または顆粒の混合物から開始して生産することができる。

## 【0070】

例えば、それらは、例えばエリザベスハタ（Elisabeth Hata）、コルシュ（Korsch）またはマネスティレイヤー（Manesty Layer）プレスのような「多層」錠剤を産生するために適した回転打錠機器を用いて産生することができる。通常、作業圧は、1000～5000 kgまで変化して、以下の実施例においてより詳細に記述する技法に従って、該薬学的剤形に、浅い鉢または流動床におけるコーティングのような既知の技術を用いて連続的な被膜形成工程を行う場合のように、特に顕著な尖った部分のない、球状または楕円状の三層の錠剤を得る。

## 【0071】

以下の実施例は、本発明の非制限的な説明として報告される。

## 【0072】

実施例1：活性成分として第一および第三層にジルチアゼム（それぞれ60 mgを2用量）ならびに中間の障壁層を含む、図2において報告された一連の三層の錠剤5000個の調製

## 1.a 活性成分を含む顆粒の調製

ジルチアゼム（プロファーマコ（Propharmaco）、Milan） 60.0 mg

コーンスターチ（米国薬局方等級、Cエルバ（C Erba）、Milan、I） 30.0 mg

乳糖（米国薬局方等級、Cエルバ（C Erba）、Milan、I） 40.0 mg

メチルセルロース（Methocel（登録商標）A4-Colorcon、U.K） 0.2 mg

ポリビニルピロリドン（クロスリンク）（ポリプラスドンISP-ウェイン（Wayne）、NY、USA） 10.0 mg

10

20

30

40

50

カルボキシメチルアミドナトリウム (Explotab (登録商標)、E-メンデル (E. Mendell)、USA) 10.0 mg  
ステアリン酸マグネシウム (Cエルバ (C Erba)、Milan、I) 1.0 mg  
コロイドシリカ (Syloid (登録商標) 244、グレース (Grace) GmbH、Worms、D) 0.5 mg  
全量 151.7 mg

【0073】

ジルチアゼムの上記の量を、乳糖およびコーンスターチと共に適当なミキサーにおいて混合する；得られた均一な混合物を1.3%メチルセルロース水溶液によって湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド (710ミクロンに相当) に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、凝集防止剤、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

【0074】

このようにして得られた顆粒を、以下の1.cにおいて詳細に記述するように、第一および第三層の調製のために用いる。

【0075】

1.b 障壁層を産生するための顆粒の調製

顆粒は以下の組成百分率を有する：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) E5-Colorcon、U.K) 75.5 %  
硬化ヒマシ油 (Cutina (登録商標) HR、ヘンケル (Henkel) -D) 18.8 %  
ポリビニルピロリドン (ポビドンISP-ウェイン、NY、USA) 2.8 %  
青色ラッカー (Colorcon (登録商標)、U.K) 0.1 %  
ステアリン酸マグネシウム (Cエルバ、Milan、I) 1.9 %  
コロイドシリカ (Syloid (登録商標) 244、グレース GmbH、Worms、D) 0.9 %  
全量 100 %

【0076】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび硬化ヒマシ油の上記の量を、適当なミキサーにおいて青色ラッカー着色剤と共に混合する；得られたわずかに青色に着色した均一な混合物を、10%ポリビニルピロリドンの水アルコール溶液において湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド (710 $\mu$ mに相当) に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、凝集防止剤、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

【0077】

このようにして得られた顆粒を、以下の実施例1.cにおいて詳細に記述するように、第二層の調製のために用いる。

【0078】

1.c 三層システムの調製 (圧縮による)

当業者に周知のスキームに従って概要したそのような技法に従って得た顆粒を、三層の錠剤を産生するために適した回転打錠装置 (例えば、マネスティ・レイヤー・プレス、リバプール、U.K) の三つのローディングホッパーにローディングする。特に、第一と第三のホッパーに1.aで記述した顆粒をローディングし、第二のホッパーに先の実施例1.bにおける記述に従う顆粒をローディングする。

【0079】

打錠装置に、直径10.0 mmで曲率半径12 mmの丸い円形のダイを備える；このようにして丸い円形の錠剤を得ることができる。

【0080】

装置を、活性成分を含む顆粒151.7 mg (ジルチアゼム60 mgに相当)、実施例1.bにおいて調製した顆粒150.0 mg (厚さ約1.5 mmの層を得るために必要な量)、および活性成分を

含む顆粒151.7 mgの第二の用量でそれぞれ構成される三層の重なり合うシステムを產生するために調整する。

【0081】

先に記述したように操作すると、平均重量453.4 mgを有し、活性成分60 mgの異なる二つの用量を含む三層の錠剤が得られる。

【0082】

1.d 被膜形成コーティング

このようにして得られた錠剤に、その組成百分率w/wが以下のように記述される水性コーティング分散液を用いて、鉢において被膜形成を行う。

アクリル酸とメタクリル酸のコポリマー (Eudragit (登録商標) L 30 D、ロームファーマ (Rohm Pharma) D) 17.5%

タルク (Cエルバ、Milan、I) 5.3%

クエン酸トリエチル (Cエルバ、Milan、I) 1.7%

二酸化チタン (Cエルバ、Milan、I) 5.3%

水 70.2%

全量 100%

【0083】

被膜形成操作は、直径30 cmの通常のステンレススチール製の鉢において行う；ポリマーコーティング材料の溶液を従来の空気噴射システムによって噴霧する（1.0 mmのノズルを有するAsturo Mecタイプ）。被膜形成操作は、連続的で均一な規則正しいコーティング被膜が、それぞれの錠剤に約100  $\mu$ mの厚さで適用されるまで行う。

【0084】

上記の技法に従って操作すると、図1において強調するように完全にコーティングされた三層の錠剤が得られる。

【0085】

1.e 被膜コーティングの切開（表面コーティング面積19.6 mm<sup>2</sup>の直径5.0 mmの円形の切開部）

被膜を形成した錠剤を、較正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性の高い表面を上にして配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜を形成した錠剤の上面に、直径5.0 mmの円形の切開部を作製する。

【0086】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100  $\mu$ mのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

【0087】

上記のように操作すると、図2に記述したようにレーザー光線によって切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠剤が得られる。このことは、錠剤のコーティングされた表面の全てが、切除表面を除外して水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

【0088】

1.f 溶解試験

実施例1.eに記述された最終的なシステム（直径5.0 mmの被膜の円形の切開部）の放出特徴を評価するため、装置2を用いて、パドル（米国薬局方XXIIに記述）を100 rpmで操作して、37℃で0.1 N塩酸のような溶解液を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読み取りシステム（アドバンスドプロダクツ (Advanced Products) のSpectraComp 602、Milan）を用いて236 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

【0089】

行った試験の結果を表1に報告する。

【0090】

10

20

30

40

50

【表 1】

時間(分) %放出

15	30.2
30	48.7
60	50.8
120	51.0
240	51.3
360	51.5
480	52.8
600	98.7
720	100.9

10

## 【0091】

上記の表に示した結果から、第一の用量の迅速な放出（システムに含まれる総用量の50%）が30～60分以内に起こり、その後薬物が放出されない約9時間の間隔において、溶解試験の開始から10時間後に活性成分の第二の量が放出されることは明らかである。そのよ

20

## 【0092】

実施例2：図2に記述した、第一層と第三層に活性成分としてジルチアゼム（各60 mgを2用量）を含み、中間障壁層を含む一連の被膜形成三層の錠剤5000個の調製

被膜形成錠の調製は、実施例1において1.dまで記述した方法を用いて行う。実施例2が異なる点は、切開部によって境界を定められたコーティング表面の大きさが異なる点である。

## 【0093】

2.e 被膜コーティングの切開部（コーティング表面38.5 mm<sup>2</sup>の直径7.0 mmの円形切開部）

30

被膜を形成した錠剤を、校正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性の高い表面を上にして配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜を形成した錠剤の上面に、直径7.0 mmの円形の切開部を作製する。

## 【0094】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100 μmのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

## 【0095】

上記のように操作すると、図2に記述したようにレーザー光線によって切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠が得られる。このことは、切除表面を除く錠剤のコーティングされた表面の全てが、水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

40

## 【0096】

## 2f 溶解試験

実施例2.eに記述された最終システム（直径7.0 mmの円形の剥離部を有する）の放出特徴を評価するため、装置2、100 rpmで操作するパドル（米国薬局方第XXII）およびそのような溶解液として37℃で0.1 N塩酸を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読み取りシステム（アドバンスドプロダクツ、SpectraComp 602、Milan）を用いて236 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

50

【0097】

実施した試験結果を表2に記述する。

【0098】

【表2】

時間(分) % 放出

15	39.6
30	51.1
60	52.0
120	52.6
240	53.3
360	68.5
420	95.8
480	101.3

10

【0099】

上記の表の結果から、第一の用量の迅速な放出（システムに含まれる総用量の50%）が15～30分で得られた後、薬物が放出されない約5～6時間の間隔をおいて、溶解試験の開始から約6～7時間後に活性成分の第二の量が放出されることは明らかである。そのような挙動は本発明の目的に完全にかなう。

20

【0100】

実施例3：図2に記述した、第一層と第三層に活性成分としてジルチアゼム（各60 mgを2用量）を含み、中間障壁層を含む一連の被膜形成三層の錠剤5000個の調製

被膜形成錠の調製物は、実施例1の1.dまでに記述した方法を用いて行う。実施例3が異なる点は、切開部によって境界を定められたコーティング表面の大きさが異なる点である。

【0101】

3.e 被膜コーティングの切開部（コーティング表面63.6 mm<sup>2</sup>の直径9.0 mmの円形切開部）

30

被膜を形成した錠剤を、校正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性が高い表面を上にして配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜を形成した錠剤の上面に、表面63.6 mm<sup>2</sup>に等しい直径9 mmの円形の切開部を作製する。

【0102】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100 μmのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

40

【0103】

上記のように操作すると、図2に記述したように切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠が得られる。このことは、切除表面を除く錠剤のコーティングされた表面の全てが、水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

【0104】

3.f 溶解試験

実施例3.eに記述された最終システム（直径9.0 mmの円形の切開部を有する）の放出特徴を評価するため、装置2、100 rpmで操作するパドル（米国薬局方第XXII）およびそのような溶解液として37℃で0.1 N塩酸を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよ

50

び読み取りシステム（アドバンスドプロダクツ、SpectraComp 602、Milan）を用いて236 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

【0105】

行った試験の結果を表3に報告する。

【0106】

【表3】

時間(分) %放出

5	23.0
15	40.6
30	50.9
120	51.2
180	72.7
240	97.0
300	99.8

10

【0107】

20

上記の表の結果から、第一の用量の迅速な放出（システムに含まれる総用量の50%）が15～30分で起こり、その後薬物が放出されない約2.5～3時間の間隔をおいて、溶解試験の開始から約4時間後に活性成分の第二の量が放出されることは明らかである。そのような挙動は本発明の目的に完全にかなう。

【0108】

実施例4：図2に記述した、第一層と第三層に活性成分としてジルチアゼム（第一の用量50%および第二の用量50%）を含み、中間障壁層を含む一連の被膜形成三層の錠剤5000個の調製

障壁層は、ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel（登録商標）E3）がより低い分子量および粘度を有するという点において、先の実施例とは異なる。

30

【0109】

4.a 活性成分を含む顆粒の調製

ジルチアゼム（プロファーマコ、Milan） 60.0 mg

コーンスターチ（米国薬局方等級、Cエルバ、Milan、I） 30.0 mg

乳糖（米国薬局方等級、Cエルバ、Milan、I） 40.0 mg

メチルセルロース（Methocel（登録商標）A4-Colorcon、U.K） 0.2 mg

ポリビニルピロリドン（クロスリンク）（ポリプラスドンISP-ウェイン、NY、USA） 10.0 mg

カルボキシメチルアミドナトリウム（Explotab（登録商標）、E-メンデル、USA） 10.0 mg

40

ステアリン酸マグネシウム（Cエルバ、Milan、I） 1.0 mg

コロイドシリカ（Syloid（登録商標）244、グレースGmbH、Worms、D） 0.5 mg

全量 151.7 mg

【0110】

ジルチアゼムの上記の量を、乳糖およびコーンスターチと共に適当なミキサーにおいて混合する；得られた均一な混合物を1.3%メチルセルロース水溶液によって湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド（710 $\mu$ mに相当）に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、凝集防止剤、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

50



## 【0111】

このようにして得られた顆粒を、以下の4.cにおいて詳細に記述するように、第一および第三層の調製のために用いる。

## 【0112】

## 4.b 第二層（障壁層）を産生するための顆粒の調製

顆粒は以下の組成百分率を有する：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel（登録商標）E5-Colorcon、U.K） 76.5 %

硬化ヒマシ油（Cutina（登録商標）HR、ヘンケル-D） 19.0%

ポリビニルピロリドン（ポビドンISP-ウェイン、NY、USA） 2.9%

緑色ラッカー（酸化アルミニウム） 0.1%

ステアリン酸（Cエルバ、Milan、I） 1.5%

全 100%

## 【0113】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび硬化ヒマシ油の上記の量を、適当なミキサーにおいて緑色ラッカーと共に混合する；得られたわずかに緑色に着色した均一な混合物を、10%ポリビニルピロリドンの水アルコール溶液において湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド（710 $\mu$ mに相当）に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、ステアリン酸を加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

## 【0114】

このようにして得られた顆粒を、以下の実施例4.cにおいて詳細に記述するように、第二層の調製のために用いる。

## 【0115】

## 4.c 三層システムの調製（圧縮による）

当業者に周知のスキームに従って概要したそのような技法に従って得た顆粒を、三層の錠剤を産生するために適した回転打錠装置（例えば、マネスティ・レイヤー・プレス、リバプール、U.K）の三つのローディングホッパーにローディングする。特に、第一と第三のホッパーに実施例4.aで記述した顆粒をローディングし、第二のホッパーに先の実施例4.bにおける記述に従う顆粒をローディングする。

## 【0116】

打錠装置に、直径10.0 mmで曲率半径12 mmの丸い円形のダイを備える；このようにして丸い円形の錠剤を得ることができる。

## 【0117】

装置を、活性成分を含む顆粒151.7 mg（ジルチアゼム60 mgに相当）、実施例4.bにおいて調製した顆粒50.0 mg（厚さ約1.5 mmの障壁層を得るために必要な量）、および活性成分を含む顆粒151.7 mg（ジルチアゼム60 mgに相当）でそれぞれ構成される三層の重なり合うシステムを産生するために調整する。

## 【0118】

これまでに記述したように操作して、平均重量453.4 mgを有し、活性成分60 mgの異なる二つの用量を含む三層の錠剤が得られる。

## 【0119】

## 4.d 被膜形成コーティング

このようにして得られた錠剤に、その組成百分率w/wが以下のように記述される水性コーティング分散液を用いて、錠において被膜形成を行う。

10

20

30

40

エチルセルロース分散液 (Surelease(登録商標) クリア Colorcon (登録商標)、U.K.)	60.0 %
水	40.0 %
全量	100.0 %

## 【0120】

被膜形成操作は、直径30 cmの通常のステンレススチール製の鉢において行う；ポリマーコーティング材料の溶液は、エチルセルロースからなり、セバシン酸ジエチル可塑剤およびオレイン酸のような安定化剤を含み、この分散液を使用前に水で希釈して、従来の空気噴射システムによって噴霧する（1.0 mmのノズルを有するAsturo Mecタイプ）。被膜形成操作は、各錠剤に関して連続的で均一な規則正しい被膜コーティングが適用されるまで行う。

10

## 【0121】

上記の技法に従って操作すると、図1において強調するように完全にコーティングされた三層の錠剤が得られる。

## 【0122】

4.e 被膜コーティングの切開（表面38.5 mm<sup>2</sup>の直径7.0 mmの円形の切開部）

被膜を形成した錠剤を、較正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性が高い表面を上に向けて配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜を形成した錠剤の上面に、直径7.0 mmの円形の切開部を作製する。

20

## 【0123】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100 μmのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

## 【0124】

上記のように操作すると、図2に記述したように切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠が得られる。このことは、切除表面を除く錠剤のコーティングされた表面の全てが、水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

30

## 【0125】

4.f 溶解試験

実施例4.eに記述された最終的なシステム（直径7.0 mmの被膜の円形の切開部）の放出特徴を評価するため、装置2を用いて、パドル（米国薬局方XXIIに記述）を100 rpmで操作して、37℃で0.1 N塩酸のような溶解液を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読み取りシステム（アドバンスドプロダクツのSpectraComp 602、Milan）を用いて236 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

## 【0126】

行った試験の結果を表4に報告する。

40

## 【0127】

【表 4】

時間(分)	% 放出
15	21.4
30	48.3
60	51.1
120	51.8
180	52.0
210	75.8
240	97.3
300	101.9

10

## 【0128】

上記の表から、第一の用量の迅速な放出（システムに含まれる総用量の50%）が15～30分以内に起こり、その後薬物が放出されない約2.5時間の間隔をおいて、溶解試験の開始から4時間後に活性成分の第二の量が連続して放出されることは明らかである。そのような挙動は本発明の目的に完全にかなう。

20

## 【0129】

実施例5：第一層にヒドロクロロチアジド50 mg、第三層にプロパノロール(propanolol)80 mgのような活性成分、および障壁層を含む、図3において報告された一連の三層の錠剤5000個の調製

## 5.a ヒドロクロロチアジド50 mgを含む顆粒の調製

ヒドロクロロチアジド（プロファーマコ、Milan） 50.0 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel（登録商標）E 15LV-Colorcon（登録商標）） 40.0 mg

乳糖（米国薬局方等級、Cエルバ、Milan、I） 40.0 mg

メチルセルロース（Methocel（登録商標）A4-Colorcon（登録商標）、U.K） 0.4 mg

ステアリン酸マグネシウム（Cエルバ（C Erba）、Milan、I） 1.0 mg

コロイドシリカ（Syloid（登録商標）244、グレースGmbH、Worms、D） 0.5 mg

全量 131.9 mg

30

## 【0130】

ヒドロクロロチアジドの上記の量を、乳糖およびコーンスターチと共に適当なミキサーにおいて混合する；得られた均一な混合物を1.3%メチルセルロース水溶液によって湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド（710 $\mu$ mに相当）に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

40

## 【0131】

このようにして得られた顆粒を、以下の1.cにおいて詳細に記述するように、第一および第三層の調製のために用いる。

## 【0132】

## 5.b プロパノロール80 mgを含む顆粒の調製

プロプラノロール(propranolol)（シグマ（Sigma）、Milan） 80.0 mg

ヒドロキシプロピルメチルセルロース（Methocel（登録商標）E50 LV-Colorcon（登録商標）） 50.0 mg

乳糖（米国薬局方等級、Cエルバ、Milan、I） 50.0 mg

青色ラッカー（Colorcon（登録商標）、U.K） 1.0 mg

50

メチルセルロース (Methocel (登録商標) A4-Colorcon (登録商標)、U.K) 0.4 mg  
ステアリン酸マグネシウム (Cエルバ、Milan、I) 1.0 mg  
コロイドシリカ (Syloid (登録商標) 244、グレース GmbH、Worms、D) 0.5 mg  
全量 182.9 mg

【0133】

プロパノロールの上記の量を、ヒドロキシメチルセルロース、乳糖および青色ラッカーと共に適当なミキサーにおいて混合する；得られたわずかに緑色の均一な混合物を1.3%メチルセルロース水溶液によって湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド(710 $\mu$ mに相当)に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、ステアリン酸マグネシウムおよびコロイドシリカを加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

10

【0134】

このようにして得られた顆粒を、以下の実施例5.dにおいて詳細に記述するように、第三層の調製のために用いる。

【0135】

5.c 第二層(障壁層)を産生するための顆粒の調製

顆粒は以下の組成百分率を有する：

ヒドロキシプロピルメチルセルロース (Methocel (登録商標) E50 LV-Colorcon (登録商標)、U.K) 76.5%

20

硬化ヒマシ油 (Cutina (登録商標) HR、ヘンケル-D) 19.0%

ポリビニルピロリドン (ポビドンISP-ウェイン、NY、USA) 2.9%

オレンジ色ラッカー (Colorcon (登録商標)、U.K) 0.1%

ステアリン酸 (Cエルバ、Milan、I) 1.5%

全量 100.0%

【0136】

ヒドロキシプロピルメチルセルロースおよび硬化ヒマシ油の上記の量を、適当なミキサーにおいてオレンジ色ラッカーと共に混合する；得られたわずかに着色した均一な混合物を、10%ポリビニルピロリドンの水アルコール溶液において湿らせる。均一に湿らせた塊を25メッシュのグリッド(710 $\mu$ mに相当)に通過させて顆粒を得て、これを暖かい空気が循環する乾燥器において一定重量となるまで乾燥させる。乾燥した顆粒を同じ格子に通過させて再度校正して、ステアリン酸を加える。塊をV字状のミキサーにおいて30分間混合する。

30

【0137】

このようにして得られた顆粒を、以下の5.dにおいて詳細に記述するように、第二層の調製のために用いる。

【0138】

5.d 三層システムの調製(圧縮による)

当業者に周知のスキームに従って概要したそのような技法に従って得た顆粒を、三層の錠剤を産生するために適した回転打錠装置(例えば、マネスティ・レイヤー・プレス、リバプール、U.K)の三つのローディングホッパーにローディングする。特に、第一と第三のホッパーに5.aで記述したヒドロクロロチアジドを含む顆粒をローディングし、第二のホッパーに、先の実施例5.cに記述される中間の障壁層からなる顆粒をローディングし、そして第三のホッパーに先の実施例5.bに記述されるプロパノロールを含む顆粒をローディングする。

40

【0139】

打錠装置に、直径10.0 mmで曲率半径12 mmの丸い円形のダイを備え、このようにして丸い円形の錠剤を得ることができる。

【0140】

装置を、ヒドロクロロチアジド50 mgを含む顆粒131.9 mg、実施例5.cにおいて調製した

50

顆粒150.0 mg (厚さ約1.5 mmの層を得るために必要な量)、およびプロパノロール80 mgを含む顆粒182.9 mgでそれぞれ構成される三層の重なり合うシステムを産生するために調整する。

【0141】

これまでに記述したように操作すると、平均重量464.8 mgを有し、ヒドロクロロチアジド50 mgおよびプロパノロール80 mgを含む三層の錠剤が得られる。

【0142】

5.e 被膜形成のためのコーティング

このようにして得られた錠剤に、可塑剤としてフタル酸ジエチルを用いてエチルセルロースのエタノール溶液を用いて鉢において被膜コーティングを行う。

10

【0143】

被膜形成操作は、直径30 cmの通常のステンレススチール製の鉢において行う；ポリマーコーティング材料の溶液を通常の空気噴射システムによって噴霧する（1.0 mmのノズルを有するAsturo Mecタイプ）。被膜形成操作は、連続的で均一な規則正しいコーティング被膜が各錠剤について得られるまで行う。

【0144】

上記の技法に従って操作すると、図1において強調されるような完全にコーティングされた三層の錠剤が得られる。

【0145】

5.f 錠剤の両面での被膜コーティングの切開（19.6 mm<sup>2</sup>の直径5.0 mmの円形の切開部）

20

被膜を形成した錠剤を、較正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性が高い表面を上にして配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜を形成した錠剤の両面に、19.6 mm<sup>2</sup>に等しい直径5.0 mmの円形の切開部を作製する。

【0146】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100 μmのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

【0147】

上記のように操作すると、図3に記述したように切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠が得られる。このことは、被膜が除去された表面を除く錠剤のコーティングされた表面の全てが、水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

30

【0148】

5.g 溶解試験（被膜錠の直径5.0 mmの円形の切開部）

5.fに概要した最終的なシステムの放出特徴を評価するため、装置2を用いて、パドル（米国薬局方XXIIに記述）を100 rpmで操作して、37℃で蒸留水のような溶解液を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読み取りシステム（アドバンスドプロダクツのSpectraComp 602、Milan）を用いて、ヒドロクロロチアジドに関して270 nmおよびプロパノロールに関して290 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

40

【0149】

行った試験の結果を表5に報告する。

【0150】

【表 5】

時間(分)	% 放出	% 放出
ヒドロクロロチアジドプロパノロール (Hydrochlorothiazidepropanolol)		
0	0	0
120	10.9	12.3
240	23.2	25.1
360	37.3	38.4
720	62.0	68.2
960	72.4	82.5
1200	81.2	92.7
1440	88.8	96.9

10

## 【0151】

上記の表から、ヒドロクロロチアジドとプロパノロールの放出は、双方の活性成分に関しておおよそ直線的な速度論で約24時間で起こる。

## 【0152】

20

そのような挙動は本発明の目的に完全にかなう。

## 【0153】

実施例6：第一層に活性成分としてヒドロクロロチアジド50 mg、第三層にプロパノロール80 mg、および中間障壁層を含む、図3において報告された一連の三層の錠剤5000個の調製  
実施例5との差は、切開部によって範囲を定められた被膜表面がより大きいことからなる（表面の38.5 mm<sup>2</sup>）。

## 【0154】

被膜形成錠の調製は、正確に実施例5.a~5.eに記載通りに行う。

## 【0155】

6.f 錠剤の両面での被膜コーティングの切開部（面積38.5 mm<sup>2</sup>に等しい、直径7.0 mmの円形切開部）

30

被膜を形成した錠剤を、校正した寸法の適した正確な容器に錠剤を1個ずつ一定方向に分配する適当な振動-分配器に入れる。輸送システムによって、最も安定性の高い表面を上にして配置された錠剤1個を、被膜の一部の切除を行う出力20 WのCO<sub>2</sub>レーザー光線源で構成される剥離システムの下に移動させる。特に、被膜形成錠の両面に、直径7.0 mmの円形の切開部を作製する。

## 【0156】

切開は、約100ミリ秒のあいだ行われ、これは厚さ約100 μmのコーティング被膜を穿孔するために必要かつ十分な適用である。

## 【0157】

40

上記のように操作すると、図3に記述したように切除された表面を除く、表面のあらゆる部分においてコーティングされた被膜形成錠が得られる。このことは、切除された表面を除く錠剤のコーティングされた表面の全てが、水溶性液体に対して不浸透性であることを意味する。

## 【0158】

6.g 溶解試験（被膜錠の直径7.0 mmの円形の切開部）

実施例6.fに記述された最終的なシステムの放出特徴を評価するため、装置2を用いて、パドル（米国薬局方XXIIに記述）を100 rpmで操作して、37℃で蒸留水のような溶解液を用いる。活性成分の放出は、自動サンプリングおよび読み取りシステム（アドバンスドプロダクツのSpectraComp 602、Milan）を用いて、ヒドロクロロチアジドに関して270 nmで

50

、およびプロパノロールに関して290 nmでのUV分光光度測定によって追跡する。

【0159】

行った試験の結果を表6に報告する。

【0160】

【表6】

時間(分)	% 放出	% 放出
	ヒドロクロチアジドプロパノロール (Hydrochlorothiazidepropanolol)	
0	0	0
120	15.3	21.6
240	35.8	36.9
360	56.4	54.3
720	77.0	86.3
960	85.3	96.2
1200	92.8	98.8
1440	99.8	99.8

10

20

【0161】

上記の表に示した結果から、ヒドロクロチアジドとプロパノロールの放出は、双方の活性成分に関しておおよそ直線的な速度論で起こることが判明する。さらに、活性成分の放出は、錠剤の各表面上の自由な表面の19.6 mm<sup>2</sup>に等しい直径5.0 mmの自由な円形表面を有する錠剤のほうが顕著により速い。

【0162】

そのような挙動は本発明の目的にかなう。

【図面の簡単な説明】

【0163】

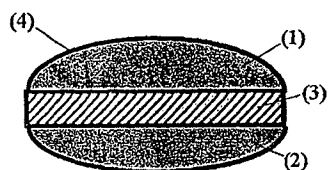
【図1】被膜コーティング(4)によって完全にコーティングされ、その上に一つまたはそれ以上の切開部を作製しなければならない、1つ又は複数の活性成分を含む外層(1)および(2)、ならびに内部障壁層(3)を示す、丸い形状の三層の錠剤の横断面。

30

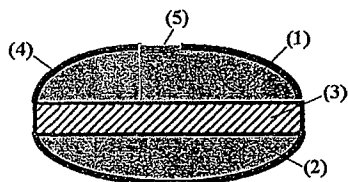
【図2】コーティングの片面に一つの切開部(5)のみを有する、図1の錠剤の横断面。

【図3】コーティングの両面に二つの切開部(5)を有する、図1の錠剤の横断面。

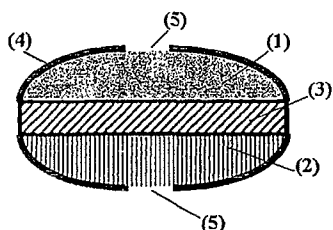
【図 1】



【図 2】



【図 3】



## 【手続補正書】

【提出日】平成16年11月24日(2004.11.24)

## 【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】0016

【補正方法】変更

【補正の内容】

【0016】

工業的実現可能性に対する類似の制限は、欧州特許出願第0788790号に記述の他の態様においても存在し、ここでは、部分的な外部コーティングを有する核が開示され、該核は、上の層が活性物質の用量を含み、中間層が遅延障壁の機能を有するポリマー材料で構成され、下の層が活性物質の残りの量を含む三層である。外部コーティングは、複雑な技法による圧縮によって適用されるポリマー材料で構成され、容易に工業的に応用できない。システムのさらなる改善は、欧州特許出願第0788790号に記述され、米国特許第5,487,901号および第5,650,169号において報告され、ここでは、その一部が摩耗工程によって消失する不浸透性のポリマー材料の被膜によって完全にコーティングされた三層の錠剤を記述している；コーティングの摩耗により、活性成分を含む層の一部も摩耗および消失して、このように治療に必要な最小限のおそらく劣った活性物質または活性物質の喪失を生じた。

【特許文献1】欧州特許第0274734号明細書



## 【国際調査報告】

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

PCT/EP 03/02536

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 7 A61K9/28

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 7 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

EPO-Internal, WPI Data, PAJ, BIOSIS, MEDLINE, EMBASE

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	<p>EP 0 631 775 A (EKITA INVESTMENTS NV) 4 January 1995 (1995-01-04) page 3, line 1 - line 19 page 5, line 13 - line 43 examples figures claims &amp; US 5 650 169 A 22 July 1997 (1997-07-22) cited in the application &amp; US 5 487 901 A cited in the application</p> <p style="text-align: center;">--- -/-</p>	1-27

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

## \* Special categories of cited documents:

\*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

\*E\* earlier document but published on or after the international filing date

\*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

\*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

\*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

\*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

\*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

\*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

\*Z\* document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

29 July 2003

Date of mailing of the international search report

05/08/2003

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel: (+31-70) 540-2040, Tx: 31 651 epo nl,  
Fax: (+31-70) 540-3016

Authorized officer

Epskamp, S

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.  
PCT/EP 03/02536

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 94 01239 A (MERCK & CO INC) 20 January 1994 (1994-01-20) page 5, line 29 -page 6, line 9 page 6, line 34 -page 7, line 1 page 8, line 1 - line 13 examples claims	1-27
A	EP 0 274 734 A (PHARMIDEA SRL) 20 July 1988 (1988-07-20) cited in the application page 2, line 29 - line 34 examples figure 1 claims	1-27

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 03/02536

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP 0631775 A	04-01-1995	IT 1264517 B1	24-09-1996
		AT 183386 T	15-09-1999
		AU 677833 B2	08-05-1997
		AU 6342694 A	08-12-1994
		CA 2124553 A1	01-12-1994
		DE 69420087 D1	23-09-1999
		DE 69420087 T2	23-03-2000
		DK 631775 T3	06-03-2000
		EP 0631775 A1	04-01-1995
		ES 2138633 T3	16-01-2000
		GR 3031841 T3	29-02-2000
		JP 7138150 A	30-05-1995
		NZ 260630 A	28-08-1995
		SI 631775 T1	29-02-2000
		US 5487901 A	30-01-1996
		US 5650169 A	22-07-1997
WO 9401239 A	20-01-1994	US 5376771 A	27-12-1994
		AU 4657093 A	31-01-1994
		CA 2137697 A1	20-01-1994
		EP 0649358 A1	26-04-1995
		JP 3058350 B2	04-07-2000
		JP 7508674 T	28-09-1995
EP 0274734 A	20-07-1988	WO 9401239 A1	20-01-1994
		IT 1201136 B	27-01-1989
		AT 64528 T	15-07-1991
		AU 610112 B2	16-05-1991
		AU 1017988 A	14-07-1988
		DE 3770937 D1	25-07-1991
		EP 0274734 A1	20-07-1988
		ES 2031491 T3	16-12-1992
		JP 63190822 A	08-08-1988
		NZ 223160 A	26-09-1990
		US 4865849 A	12-09-1989

---

フロントページの続き

(81)指定国 AP(GH,GM,KE,LS,MW,MZ,SD,SL,SZ,TZ,UG,ZM,ZW),EA(AM,AZ,BY,KG,KZ,MD,RU,TJ,TM),EP(AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IT, LU, MC, NL, PT, RO, SE, SI, SK, TR),OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG),AE,AG,AL,AM,AT,AU,AZ,BA,BB,BG,BR,BY,BZ,CA,CH,CN,CO,CR,CU,CZ,DE,DK,DM,DZ, EC,EE,ES,FI,GB,GD,GE,GH,GM,HR,HU,ID,IL,IN,IS,JP,KE,KG,KP,KR,KZ,LC,LK,LR,LS,LT,LU,LV,MA,MD,MC,MK,MN,M W,MX,MZ,NI,NO,NZ,OM,PH,PL,PT,RO,RU,SC,SD,SE,SG,SK,SL,TJ,TM,TN,TR,TT,TZ,UA,UG,US,UZ,VC,VN,YU,ZA,ZM,ZW

Fターム(参考) 4C076 AA40 AA44 AA47 AA94 BB01 DD67 EE11J EE16 EE26 EE32  
EE32J EE38 FF06 FF25 FF27 FF31 FF33 GG14 GG32 GG36